Aus der Kantonalen Heil- und Pflegeanstalt Münsingen, Kt. Bern

Direktor: Priv. Doz. Dr. med. M. Müller

Über die Veränderung der Toleranz gegenüber Insulin in der Sakelschen Therapie der Schizophrenen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae der Universität Bern

vorgelegt von

WALTER OBERHOLZER

von Wald, Kt. Zürich

BERLIN 1940

Auf Antrag des Herrn Prof. Klaesi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt,

Bern, den 24. Januar 1940

Der Dekan der med. Fakultät:

Prof. J. Klaesi

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erschienen in Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete. Band 114 (1940)

Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin W 35

Schon die Insulinbehandlung des Diabetes mellitus, dann auch die Aufdeckung der Zuckermangelkrankheit haben wertvolle Beiträge zur Erforschung der Physiologie des menschlichen Organismus geliefert. Die systematische Überdosierung von Insulin zwecks Behandlung der schizophrenen Psychosen, von *Sakel* eingeführt, ist gleicherweise geeignet, das Interesse der Stoffwechselforscher zu wecken. Mit Recht hat *M. Müller* darauf hingewiesen, daß die Insulinschocktherapie, neben ihrer psychopathologischen und praktischen Bedeutung, einen großangelegten Versuch darstellt, dem unmittelbarer Einblick in die Verhaltungsweise des Organismus gegenüber einem Hormon zu verdanken sein werde. Das Besondere dieser Situation liegt darin, daß zunächst beim Schizophrenen keine sich in klinischen Symptomen äußernde Störung des innersekretorischen Zusammenspiels, wie zum Beispiel beim Diabetes, besteht, daß daher die hohen Insulingaben einen nicht manifest erkrankten Organismus treffen, und die Abweichungen, die sich in der Folge daraus ergeben, in Beziehung gebracht werden können mit der individuellen Reaktionsweise einerseits und andererseits mit psychiatrisch zu definierenden Krankheitsgruppen. Daß die Schizophrenie, obwohl psychologisch diagnostiziert, mit großer Wahrscheinlichkeit eine organische, prozeßhaft verlaufende Krankheit ist, erhöht den Anreiz zur Analyse der Insulinwirkung auf den schizophrenen Patienten. So sind denn in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten erschienen über das Wesen des hypoglykämischen Schocks, über die Ursache der Insulintoleranz und der Dosisänderungen, die zur Erzielung eines gleichbleibenden Komas immer wieder vorgenommen werden müssen.

Der Psychiater, der nun in fortlaufender Anschauung hypoglykämischer Zustände steht, kann physiko-chemische Untersuchungen nicht ohne Zusammenarbeit mit dem entsprechenden Spezialisten vornehmen. Wohl aber ist er, abgesehen von rein nervenärztlicher Bearbeitung, imstande beobachtete Phänomene, wie die im folgenden beschriebenen es sind, zu bearbeiten und statistisch zu erfassen.

Die Insulin-Toleranz

Sie wird nach *Falta* durch jene Menge Insulin bestimmt, welche gerade ertragen werden kann ohne hypoglykämische Symptome zu erzeugen. Ihr Maß ist also die Quantität Insulin, während die Reaktion des Organismus nach der Injektion als Konstante genommen wird. In unserem Falle modifiziert sich diese Definition dahingehend, daß nicht der Beginn der Hypoglykämie, sondern deren beabsichtigtes Maximum, das Koma, vorausgesetzt wird, um daran die zur Erreichung dieses Zustandes notwendige Insulineinheiten abzulesen. *Falta* findet, daß bei Normalen, auf Standard-Kost befindlichen Individuen die Insulintoleranz nicht groß ist, meist bei dreimal 10 Einheiten bis dreimal 15 Einheiten pro Tag liegt und über dreimal 20 Einheiten nur äußerst selten hinausgeht. Hätte *Falta* hypoglykämische Schocks herbeiführen wollen, dann wären wesentlich größere Mengen Insulin hierzu benötigt worden. Die Differenz weist auf den auch in dieser Phase noch bestehenden „federnden" Widerstand der Gegenregulation hin. Der Organismus wehrt sich gegen die weitgehenden Folgen der Insulinüberschwemmung und sucht das Gleichgewicht wieder herzustellen.

Das hypoglykämische Koma bildet allerdings nur eine relative Konstante, insofern als es ebenfalls verschiedene Grade aufweisen kann und bei sorgfältigster Dosierung nur annähernd das Minimum an Insulin injiziert wird, das zu seiner Herbeiführung notwendig ist. Auch ist zu seiner Bestimmung die zeitliche Lage und seine Dauer wichtig. Trotzdem fällt diese Fehlerquelle nicht wesentlich ins Gewicht, die Dosierung und die Beurteilung des Komas erfolgt an ein und demselben Ort immer wieder nach gleichen Grundsätzen, das Resultat ist, wie zum Beispiel der Vergleich doppelter Kuren lehrt, im allgemeinen unverändert unter sonst gleichen Umständen. Gleichmäßig wirkt sich auch die verschiedene Dauer der ersten Phase aus, d. h. der Zeit, in der steigende Dosen Insulin gespritzt werden müssen, bis eines Tages die Komadosis erreicht

ist. Es ist üblich geworden, mit 10—20 Einheiten zu beginnen und täglich um 4—8 Einheiten zu steigern, von 60 Einheiten an um 10—16 Einheiten. Der Organismus, der von vornherein mehr Insulin erträgt, hat dann allerdings mehr Zeit, sich weiter zu gewöhnen, aber, da die Länge der ersten Phase bei allen Patienten proportional der ersten Komadosis ist, sind die Resultate doch zu koordinieren. Man darf kaum sagen, wie *Helmut Müller* es tut, daß, wenn zu langsam vorgegangen werde, das Koma eventuell überhaupt nie erreichbar sei. Diese absolute Insulin-Resistenz hängt bestimmt von anderen Faktoren ab.

Die Dosis-Kurve

Die Komadosen in zeitlicher Aufeinanderfolge mit Strichen verbunden ergeben die Schocklinien (*v. Braunmühl*). Bei ihrer Betrachtung fällt auf: eine relative Kontinuität, d. h. wenn immer so niedrig wie möglich dosiert wurde,dann treten in der Verhaltungsweise des Organismus gegenüber dem Insulin keine sprunghaften Änderungen ein. Ferner verläuft die Kurve nicht linear, sondern wellenförmig, vorausgesetzt, daß die Kur mindestens einen Monat dauert. Dann schwankt jene um einen virtuellen Mittelpunkt herum, der sich erst im Verlaufe der Zeit abzuzeichnen beginnt infolge Sensibilisierung oder Gewöhnung des Patienten gegenüber dem Insulin (*M. Müller*, *v. Braunmühl*, *Küppers*, *H. Müller*, *Plattner*).

Wir schlagen vor, an dieser graphischen Darstellung folgende Größen zu beachten:

1. Die Anfangsdosis: Die Insulinmenge, die das erste Koma herbeiführt, bestimmt die ursprüngliche Toleranz in einem gewissen Zeitpunkt. Dieses Maß ist das wichtigste, weil es am Beginn der Kur steht, während

2. die Maximal- und Minimaldosen im Verlauf der II. Phase schon im Zuge einer fortlaufenden Umstimmung entstehen und aus ihrer Differenz

3. die Dosisbreite errechnet werden kann, ihrerseits der zahlenmäßige Ausdruck für die wechselnde Ansprechbarkeit des Organismus in der Zeit.

4. Sind anzufügen: die erwähnte Sensibilisierung und Gewöhnung.

Von *P. Plattner* wurde als Toleranzänderungsfaktor der Quotient aus den ersten 5 und den letzten 5 Schockdosen verwendet, aber es liegt auf der Hand, daß, abgesehen von den Einschränkungen, die der Autor selbst macht, auch die Größe der letzten Komadosen

absolut abhängig ist von der Dauer der Phase II infolge dauernder Dosisschwankungen. Die Beachtung der Dauer der zweiten Phase erweist sich überhaupt als Voraussetzung für jede diesbezügliche Untersuchung. Die Maximal- und Minimaldosen werden erst in einer längeren Kur erreicht.

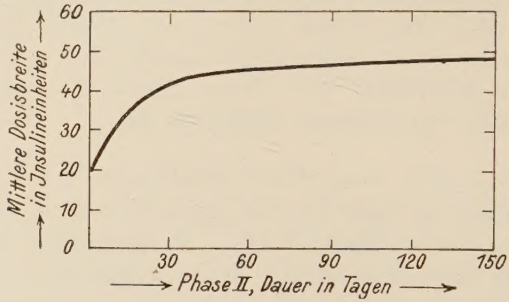

Fig. 1

Erst dann kann somit auch die Dosisbreite festgestellt werden. Wird letztere in Beziehung zur Anfangsdosis gebracht, so resultiert daraus die interessante Tatsache, daß in unserem Material von 150 Patienten im Durchschnitt die Dosisbreite proportional der Anfangsdosis ist.

Je höher die Anfangsdosis, desto größer wird die voraussichtliche Variationsbreite der Schockdosen sein, woraus hervorgeht, daß die Dosisbreite keine willkürlich gesetzte Größe ist. Sie ist andererseits deshalb nicht durch die Anfangsdosis zu ersetzen, weil im Verlaufe der Kur zusätzliche Faktoren sie modifizieren können. Beide Größen: die Anfangsdosis und Dosisbreite, sind also gemeinsam von der zugrunde liegenden Reaktionsweise des Organismus determiniert. Die niedrigste Anfangsdosis aller unserer Patienten lag bei 10 Einheiten. Bei dieser Patientin schwankten alle Schockmengen zwischen 6 und 16 Einheiten, die Dosisbreite betrug also 10 Einheiten. Ein Patient mit 460 Anfangsdosis wies dagegen eine Breite von 320 Einheiten auf. Innerhalb dieser Extreme verhielten sich die Anfangsdosis und Dosisbreite proportional zueinander, immer in Durchschnittszahlen gerechnet.

Es handelt sich im nachstehend verwerteten Material ausschließlich um Schizophrene. Vereinzelte Nicht-Schizophrene ließen sich der großen Zahl nicht gegenüberstellen. Auch in der Literatur sind begreiflicherweise keine größeren Statistiken über die Schockdosen Gesunder zu finden, so daß ein Vergleich nicht möglich ist.

A. Die Insulintoleranz bei Beginn der Phase II und die absolute Höhe der Komadosen

Die individuelle Insulintoleranz

Es ist nicht verwunderlich, daß sich das dem Körper einverleibte Insulin in sehr viel zahlreicheren Varianten von Mensch zu Mensch auswirkt, als die meisten anderen Medikamente, selbst wenn wichtige Teilfaktoren, wie die Zusammensetzung und Quantität der Nahrung, die Muskelbewegung und anderes konstant gehalten werden. Denn es handelt sich bei ihm um ein körpereigenes Hormon, das differenziert eingreift und auch entsprechend gegenreguliert wird. Zahlreiche mögliche nicht-medikamentöse und medikamentöse Einflüsse auf den Blutzuckerspiegel wurden festgestellt, aber die Frage, warum der eine Organismus empfindlicher, der andere resistenter gegenüber Insulin sich verhält, könnte nur durch eine umfassende Betrachtungsweise, die die vielen Theorien widerspruchslos vereinigte, beantwortet werden. Man wird immerhin sagen dürfen, daß die Gegenregulation wahrscheinlich humoraler Natur ist, hormonal und nervös gesteuert wird, daß unter den Inkretdrüsen die Hypophyse besonders wichtig ist, aber auch andere wie Nebenniere, Thyreoidea, Sexualdrüsen eine Rolle spielen. Zuordnungen, wie sie zum Beispiel veranschaulicht werden in dem Schema von *Hoff* (das die komplizierten hormonalen Zusammenhänge noch in Beziehung setzt mit der vegetativen Innervation, Mineralstoffwechsel, Säurebase-Haushalt, Blutbild, Körperwärme, Grundumsatz, Blutzucker), zeigen, daß neben dem endokrinen System das vegetative Nervensystem als Regulations-Mechanismus eine besonders große Rolle spielt. Eine konstitutionell-funktionelle, durch Hyper- und Hypofunktion mehr oder weniger pathologische Stabilität oder Labilität des komplexen, vielfachen Gleichgewichtes würde dann die individuelle Insulintoleranz bedingen, deren beide Extreme, die starke Insulinüberempfindlichkeit und die hohe Insulinresistenz gebildet werden von klinisch manifest Erkrankten (Morbus Addison, Hypophysäre Kachexie, primärer Hyperinsulinismus, Leberparenchymkrankheiten u. a. m.). Einfacher, aber auch nicht bewiesen ist die Vorstellung eines oder mehrerer Kontrainsuline, Fermente oder der erwähnten Hormone, welche beim Insulinresistenten sehr rasch und in vermehrter Menge auftreten und beim insulinüberempfindlichen Patienten eventuell sogar fehlen sollen.

Die individuelle Reaktionsweise bildet den ausschlaggebenden Faktor für den Grad der Insulintoleranz. Sie ist vorläufig nur durch

das Experiment zu bestimmen, ein anderes Kriterium gibt es nicht. Auf ihr beruhen die zahlreichen Ausnahmen, die dem Beobachter beim Aufstellen gewisser Gesetzmäßigkeiten immer wieder auffallen.

Körperbau, Gewicht und Alter in Beziehung zur Anfangsdosis

Salm-Kaufbeuren befaßte sich kürzlich mit der Frage nach dem Zusammenhang von Schockmengen und Körperbauformen. So wahrscheinlich solche Beziehungen sind, weil doch der körperbauliche Typ einer inneren Stoffwechsellage entsprechen muß, konnten sie doch bisher nicht sichergestellt werden. *Salm* glaubt, daß infolge der spezifisch schizophrenen Gesamtstoffwechselstörung die statistischen Resultate uneinheitlich sind und nicht in Einklang gebracht werden können mit den Untersuchungen von *Hirsch* und *Buschke*, die Blutzuckerbelastungen respektive Insulinwirkungen bei den verschiedenen Körperbautypen angestellt haben. Wir geben im folgenden unsere Zahlen wieder, in Klammern die von *Salm*:

Körperbautypen und Höhe der ersten Komadosis

Männer		Frauen	
leptosom-asthenisch	79 (200) 57 kg	55 (100) 52 kg	Einheiten Anfangsdosis Körpergewicht
pyknisch	66 (155) 60 kg	55 (120) 55 kg	Einheiten Anfangsdosis Körpergewicht
athletisch	108 (130) 76 kg	67 (100) 67 kg	Einheiten Anfangsdosis Körpergewicht
dysplastisch	272 (155) 83 kg	57 (90) 59 kg	Einheiten Anfangsdosis Körpergewicht

Von den Mischtypen haben die Kombinationen der Dysplastiker mit den Pyknikern und den Athletikern bei höchstem Körpergewicht die größten Anfangsdosen, die leptosom-pyknischen Patienten benötigen geringere Insulinmengen. Grundsätzlich unterscheiden sich unsere Zahlen von denjenigen *Salms* aus nachstehenden Gründen nur bei Athletikern.

Es ergibt sich aus dieser Tabelle zweierlei:

1. die später noch näher erläuterte Abhängigkeit der Anfangsdosis vom Körpergewicht,
2. die Sonderstellung der Leptosomen.

Letztere Gruppe enthält die größte Zahl kleinster Anfangsdosen, eine relativ kleine Anzahl von stark Insulinresistenten erhöht aber

den Durchschnittswert. In geringerem Maße variieren die Athletiker, während die wahrscheinliche Schockdosis der Pykniker am ehesten aus dem Gewicht und anderen bekannten Einflüssen hergeleitet werden kann. Der Insulinbedarf der Dysplastischen scheint, je nach der zugrunde liegenden Störung zu schwanken, jedoch wie bei den übrigen Typen besonders mit dem Körpergewicht im Zusammenhang zu stehen.

Mehr können wir über die Rolle des Körperbaus nicht aussagen. Sie bleibt hypothetisch, könnte vielleicht ebensogut durch die Größen des Körpergewichtes ersetzt werden. Immerhin widerlegen diese Zahlen die Befunde einer durchgängigen Kohlenhydrat-Labilität der Leptosomen (psychische Resistenzschwankungen?).

Die Rolle, die das Körpergewicht bei der Dosierung in der Insulinkur spielt, ist bisher auffallend wenig beachtet worden. Den Diabetes-Forschern ist sie längst bekannt, meist in Gestalt des adipösen oder fettleibigen, oft kreislauf-hypertonen insulinresistenten Zuckerkranken oder der hypoglykämischen Erscheinungen nach kleinsten Dosen bei Unterernährung in amerikanischen Hungerkuren. Begreiflicherweise kann aber der Gewichtseinfluß beim Nicht-Diabetiker besser verdeutlicht werden, wo nicht die Schwere und die Art einer hormonalen Insuffizienz ausschlaggebend ist für die Wirkung des Insulins. Resistent nennen wir übrigens den Organismus mit hoher Insulintoleranz; beim Diabetiker liegen die Verhältnisse komplizierter; dieser kann resistent sein gegen die blutzuckersenkende Eigenschaft des Insulins und doch eine geringe Toleranz in bezug auf hypoglykämische Erscheinungen besitzen.

Erste Schockdosis und Körpergewicht

Gewicht in kg	40—55	56—70	71—85	86—100
Männer	76	91	109	264 Insulineinheiten-Anfangsdosis
Frauen	56	63	103	— Insulineinheiten-Anfangsdosis

Die Körperfülle eines normalen Menschen ist zweifellos in erster Linie konstitutionell bedingt, wie zum Beispiel die charakteristischen Veränderungen im Laufe des Lebens beweisen. Insofern kann man, wenn auch mit Fehlerquellen, aus den Gewichtsverhältnissen schließen auf den inneren hormonalen und nervösen Regulationsmechanismus. Auf die Frage der Pathologie der Fettsüchtigen mit ihren zahlreichen unentschiedenen Theorien kann

hier nicht eingegangen werden. Ob Disposition oder Überernährung, hormonale oder zentrale Ursache, insuläre Überbeanspruchung oder Arteriosklerose am wichtigsten sind, vermöchten wir ohnehin nicht zu entscheiden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß auch in unserem Material einige Fettleibige Hypertoniker waren.

Hier, wie bei allen folgenden Statistiken, muß die Beweiskraft dieser auf dem Durchschnitt von 70 männlichen und 88 weiblichen Patienten beruhenden Zahlen eingeschränkt werden mit dem Hinweis auf die individuellen Schwankungen. Ein Beispiel möge sie illustrieren: Eine 26jährige grazil-leptosome Katatone, die nach wenigen Tagen vollremittierte, brauchte bei einem Gewicht von 44 kg eine Schockdosis von 170 Einheiten. Eine Erklärung für diese enorme relative Insulinresistenz konnte nicht gefunden werden.

Analog der Tatsache, daß es kaum insulinresistente, diabetische Kinder gibt, fanden wir auch bei nichtzuckerkranken Personen Abhängigkeit der Insulintoleranz vom Lebensalter.

Anfangsdosis in Insulineinheiten bezogen auf das Lebensalter unter Berücksichtigung des Körpergewichtes

Alter der Patienten	40—55		56—70		71—85		86—100		Kilogramm
	M.	Fr.	M.	Fr.	M.	Fr.	M.	Fr.	
bis 20 J.	93	65	154	(55)	—	—	—	—	Anfangsdosis
21-30 J.	(66)	65	88	75	136	—	276	—	,,
31-40 J.	95	47	74	58	100	103	(245)	—	,,
41-50 J.	(36)	49	101	44	61	—	—	—	,,
51-60 J.	—	(52)	(55)	—	—	—	—	—	,,

Die eingeklammerten Zahlen stammen nur von einzelnen Patienten und besagen deshalb wenig. Der jugendliche Organismus reguliert besser aus, die durchschnittlichen Anfangsdosen liegen höher, aber der Einfluß des Alters ist geringfügig.

Bei drei Patienten unterbrachen Infekte, zweimal Bronchitiden und einmal Scharlach die Kur. Die Anfangsdosis blieb sich nach neunwöchigem Scharlach in der zweiten Kur beinahe gleich, nach den fieberhaften Katarrhen waren die Organismen ziemlich stark sensibilisiert. Eine leichte Leberschädigung nach Typhus mit Subikterus und Schwellung des Organs wirkte sich bei der Dosierung nicht aus.

Zusammenhänge zwischen schizophrener Psychose und Insulinbedarf

Sakel, *Dussik* und *Salm* glaubten, dieser letztere hänge von der Dauer der Erkrankung ab. Die Angabe *Dussiks*, daß die

Komadosis um so größer ist, je länger die schizophrene Erkrankung bereits besteht, und je stumpfer, leerer und ausgebrannter ein Fall ist, konnten wir nicht bestätigen. Kranke mit ungewöhnlich niedriger Komadosis waren überwiegend alte Fälle, und in bezug auf die normalen Gewichtsklassen bis zu 70 kg halten wir dafür, daß die frischerkrankten Fälle mehr Insulin brauchen als die alten. Die Adipösen und Fettsüchtigen verhalten sich dagegen entsprechend ihrer glandulären Funktionsabweichung. Hinzu kommt, daß die Hebephrenen eine Sonderstellung einnehmen. Wir kommen später darauf zurück. Nachfolgende Tabelle enthält keine Hebephrene. Ihre Erkrankungsdauer wäre ohnehin unsicher.

Anfangsdosis und Dauer der Erkrankung

Dauer der Krankheit		bis zu 1 Jahr		über 1 Jahr		
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Gewicht in Kilogramm	40—55	68	52	47	43	Anfangsdosis
	56—70	82	66	70	58	
	71—85	81	(—)	108	(—)	

Der gesunde ausgeglichene Organismus toleriert nicht wenig Insulin, sogut wie er gegen andere Gleichgewichtsstörungen sich wehren kann. Wenn überhaupt die Schizophrenen gegenüber Insulin sich anders verhalten als Normale, dann ist es wahrscheinlich, daß unter den alten Fällen neben besonders Resistenten, viele relativ empfindlich sind. Anders dagegen sind die Hebephrenen zu beurteilen.

Anfangsdosis und die schizophrenen Untergruppen

Gewicht	Katatone		Paranoide		Hebephrene	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
40—55	27	69	—	56	140	69
56—70	82	56	86	65	116	80
71—85	84	100	115	122	210	120
86—100	—	—	(245)	—	(460)	—

Sollte es sich bewahrheiten, daß die Katatonen sensibler gegenüber Insulin sind als die Paranoiden und die Hebephrenen eine besondere Resistenz zeigen[1]), dann wäre ein auch theoretisch wichtiger Schritt getan zur Differenzierung des Stoffwechsels der Schizophrenen. Einflüsse von Psychosen auf den Zuckerspiegel wurden immerhin schon festgestellt, so nach *Wilder* bei Manie, Melancholie, Amentia und alkoholischen Erkrankungen. Ein Alko-

[1]) *Salm* hatte ähnliche Ergebnisse.

holiker mit Halluzinose unseres Materials erwies sich übrigens als besonders resistent. Ob nun damit an eine Beeinflussung des Zentralnervensystems zu denken oder die allgemeine Stoffwechsellage ausschlaggebend ist, oder ob die verschiedene Motorik der Schizophrenen allein schon ausreicht als Erklärungsgrund der verschiedenen Verhaltungsweisen, kann hier nicht entschieden werden. Auffallend und vielleicht entscheidend jedoch ist die Tatsache, daß unsere Hebephrenen zum größten Teil körperbaulich in die Gruppen der relativ Insulinresistenten gehören. Es muß beigefügt werden, daß, wie man erwarten konnte, die Hebephrenen einige Jahre jünger waren als die Katatonen und die Paranoiden, diese jedoch älter als die Katatonen. Aber dieser kleine Unterschied dürfte nicht wesentlich mitbestimmend sein.

Den Einfluß der motorischen Erregung auf die Anfangsdosis konnten wir feststellen an 14 in starker Bewegung befindlichen Männer und Frauen. Die Anfangsdosis der Frauen war im Durchschnitt um ein Drittel, die der Männer um ein Fünftel erniedrigt gegenüber der Norm bezogen auf Alter- und Gewichtsklassen. Die Muskelarbeit setzte auch bei ihnen den Insulinbedarf herunter. Stuporöse bilden eine uneinheitliche Gruppe, es kann sich darin u. a. eine negativistische Einstellung verbergen; ihre Dosen waren dem Durchschnitt angenähert.

Wenn nicht, wie bei dem Beispiel von *H. Fuhry*, Wahnideen in bezug auf die Insulinwirkung bestehen, so ist es bei Schizophrenen schwer, psychische Resistenz nachzuweisen oder auszuschließen, obwohl es sich hier, wie *M. Müller* betont hat, um einen besonders wichtigen Resistenzfaktor handelt, der vor allem zu Beginn der Kur wirksam ist. *Petroff* hat Störungen der endogenen Blutzuckerregulation gerade bei Katatonikern, wo Störungen des Bewegungssystems überwiegen, festgestellt. Es liegt aber nahe, Befunde, wie die schizophrene Nüchternhyperglykämie von *Wuth*, zu erklären mit der sehr häufig bestehenden psychischen Erregung dieser Patienten. Die psychogene Resistenz wäre aber damit nicht identisch, vielmehr entspränge sie der speziellen Abwehr gegen die bewußtseinsmindernde Insulinwirkung. Bei einem Patienten konnten wir diese Einstellung mit entsprechend hoher Anfangsdosis beobachten. Besondere Insulinempfindlichkeit dagegen zeigten einige depressive Katatoniker.

Anfangsdosis und therapeutischer Effekt

Vergegenwärtigt man sich, daß die Hebephrenen in unserem Material hohe Anfangsdosen benötigen bei schlechter Prognose,

während andererseits frische Fälle mit ihren allgemein guten Heilungsaussichten gleichfalls ziemlich insulintolerant sind, so kann man das Resultat der Untersuchung *Helmut Müllers* verstehen, der hohe Komadosen bei den ungünstig ausgehenden Fällen ebenso häufig fand, wie bei den Günstigen. Nur, wenn die Hebephrenen unseres Materials beiseite gelassen werden, entsteht der Eindruck einer durchschnittlich leicht erhöhten Toleranz der späteren Sozial- und Vollremissionen.

Anfangsdosis und therapeutischer Effekt

	Ungebessert	Gebessert
Männer	83	99
Frauen	54	59
	Sozialremissionen	**Vollremissionen**
Männer	109	98
Frauen	63	68

Trotzdem dürfte *H. Müller* nicht Unrecht haben, wenn er beide Extreme bei den wenig oder gar nicht gebesserten Kranken fand. Wir möchten das in erster Linie für die katatonen oder paranoiden Patienten mit ganz niedriger Toleranz betonen, welche seit Jahren krank, in schlechtem Ernährungszustand, vorwiegend leptosom und nach unserer Aufstellung oft schon älter sind. Die Dosisbreite bleibt hier gleichfalls niedrig. Dabei könnte diese Empfindlichkeit dem Organismus konstitutionell primär anhaften oder durch den schlechten Ernährungszustand und die lange Erkrankungsdauer bedingt sein.

Die Insulintoleranz bei zweiten Kuren

Fruchtbar ist der Vergleich zweier Kuren bei demselben Patienten. Eine Analyse unserer 20 Fälle ergab folgendes: In zwei Drittel übertraf die zweite die erste Anfangsdosis; wie es scheint häufiger, je länger das Intervall war. Trennen nur wenige Wochen die erste von der zweiten Behandlung, dann kann ein Teil der Patienten sich noch in einer Sensibilisierungsphase befinden. Später überwiegt die Anpassung.

Es wiesen eine Differenz der 1. zu der 2. Anfangsdosis auf:

5 Fälle mit weniger als 10 Einheiten Insulin,
9 „ zwischen 10 und 20 Einheiten Insulin,
6 „ über 20 Einheiten Insulin.

Zweite Anfangsdosen, die unter 10 Einheiten von der ersten Anfangsdosis verschieden sind, beweisen die individuelle Toleranz. Von den übrigen gingen 8 deutlich mit zum Teil großen Körper-

gewichtsverschiebungen parallel, sprachen also für den Einfluß dieses Faktors, wobei später gezeigt werden soll, daß ein entsprechender Zusammenhang nur über die zugrunde liegende hormonale Umstimmung gedacht werden kann. Eine Verminderung ergab sich nach einer dreiwöchigen Bronchitis, während Erregung eines Patienten, der zu Beginn der ersten Behandlung stuporös gewesen war, die Anfangsdosis steigerte. Es blieben 5 Kranke, deren verschiedenes Verhalten gegenüber Insulin nur vermutet werden kann; sämtliche blieben unbeeinflußt.

1. Patientin: Intervall nur 3 Wochen, explosiv, schimpfend, und ohne Menses.
2. Patientin: grazil, aber insulinresistent, stark erregt, mit ungleichen Schocks.
3. Patientin: Menses unregelmäßig, sonst o. B.
4. Patient: Nur 5 Wochen Intervall, in erster Kur ablehnender als in der zweiten.
5. Patient: In zweiter Kur stuporöser.

Psychische Einflüsse schienen hier wesentlich die Toleranzänderung zu bestimmen.

B. Toleranzänderungen während der Kur

Im Verlaufe der Kur ergeben sich, wie erwähnt, als Folge einer dauernden Umstimmung Schwankungen der Komadosen nach oben und unten, die erfaßt werden können in der Differenz der Maximal- und Minimal-Insulinmengen (Dosisbreite), der Feststellung der Sensibilisierungs- und Gewöhnungsphänomene und in der Beschreibung der Kurvenqualität.

Die Dosisbreite und die Empfindlichkeitsschwankungen sind dabei voneinander unabhängige Größen. Bei den sensibilisierenden Fällen ist die Dosisbreite ungefähr gleich groß wie bei den gewöhnenden.

1. Die Dosisbreite

Sie beträgt bei Männern durchschnittlich 53, bei Frauen 35 Einheiten Insulin. Da die Anfangsdosis ihr proportional ist, so bestehen dieselben Beziehungen zwischen ihr und dem Körperbau, dem Gewicht, dem Alter, der Dauer der Krankheit, den schizophrenen Untergruppen und dem therapeutischen Effekt.

Zum Beispiel ist die Dosisbreite (Männer und Frauen)

der Katatonen 40,
der Paranoiden 43,
der Hebephrenen 53 Einheiten Insulin.

Mehr noch, als dies in der Anfangsdosis zum Ausdruck kommt, variieren die Durchschnittsleptosomen zwischen Maximal- und Minimaldosis, stärker als die Pykniker und als die Athletiker. Weiter scheint sie nach großer Gewichtszunahme (über 10 kg) und besonders nach einer Gewichtsabnahme (über 5 kg) erhöht bzw. erniedrigt. Während spontanepileptische Anfälle die Dosisbreite nicht veränderten, verminderte sie in geringem Maße langdauernde Luminalmedikation. In der zweiten Kur war sie etwas höher entsprechend der Anfangsdosis; die Differenz der ersten zur zweiten Kur war bei längerem Intervall kleiner als wenn nur wenige Wochen dazwischen lagen.

2. Sensibilisierung und Gewöhnung

Die während der Kur eintretende Empfindlichkeitssteigerung oder Verminderung gegenüber dem Insulin ist physiologisch vorderhand nicht erklärbar. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich mehrfach determiniert, könnte ganz allgemein als Veränderung der Gegenregulation angesprochen werden. Exogen ist sie nach *M. Müller* beeinflußt zum Beispiel vom Kohlehydratgehalt der Nahrung, wozu sich gesellen würden: das Maß der Glykogenreserven, der relative Mangel an Vitamin B_1 oder des ganzen B-Komplexes, dessen antidiabetische Wirkung gesichert zu sein scheint.

Als endogener Faktor wurde von *Dussik* u. a. eine relative Beeinträchtigung des Nervensystems postuliert, von *Wechsler* als Grundlage der Sensibilisierung Hyperfunktion des Inselapparates angenommen, während *Kastein* genauer die vermehrte Produktion an antiinsulärem-diabetogenem Hormon des hypophysären Vorderlappens (*Houssay*) dafür verantwortlich macht. *Plattner* zitiert eine Differenzierung, die *Schur* und *Pappenheim*, allerdings bei Diabetikern, vorgenommen haben, in Resistenztypen mit 1. vermehrter endogener Zuckerbildung, 2. mit Insuffizienz der Depotorgane besonders bei Fettsüchtigen und 3. mit verstärktem Einfluß hemmender Substanzen.

Allergische Zustände, wie sie an urtikariellen Hautveränderungen sich gelegentlich zeigen, können kaum zur Erklärung der immer gesetzmäßigen Toleranzänderungen genügen. Bei zwei unserer Patienten, die urtikarielle Exantheme nach Insulininjektionen bekamen, handelte es sich um hochgewichtige dysplastische Männer; einige Hundert Einheiten Insulin, die für ihre Behandlung erforderlich waren, enthielten sicher ein relativ großes Quantum an Eiweißstoffen. Hier liegen also mit größter Wahrscheinlichkeit die Dinge

umgekehrt: eine Konstitution tolerierte so viel Insulin bis dessen Eiweißfraktion wirksam wurde.

Sakel hielt dafür, daß diese Empfindlichkeitsschwankungen mit dem therapeutischen Vorgang zusammenhingen und daß sie deshalb streckenprognostisch wichtig seien.

Versuchen wir nun, das zahlenmäßige Verhältnis der Sensibilisierung zur Gewöhnung abzuklären. Während *Kastein* auf Grund der Blutzuckeruntersuchung eine vorwiegende Gewöhnung fand, das heißt, eine Diabetisierung der Belastungskurve, einen höheren Nüchternwert in der Kur, ergab sich im Material anderer Autoren, die klinisch beurteilten, ein deutliches Überwiegen der Sensibilisierung.

Sensibilisierung überwog auf unserer Station immer, ausgenommen einige Fälle mit der längsten Dauer der Phase II:

Dauer der Phase II bis	30 Tage	30-80 T.	80-130T.	130-180T.	insgesamt
Prozentsatz der Gewöhnungen bei 73 Männer und 85 Frauen	36%	27%	26%	(58%)	32% { M. 35% Fr. 29%

Anfänglich während des ersten Monats der Kur findet eine relative Resistenzvermehrung statt, nachher verhalten sich die Organismen mit ca. 27% Gewöhnungen konstant gegenüber dem Insulin.

Die folgenden Ausführungen zogen nur Patienten mit einer Phase II-Dauer von über 30 Tagen zu Vergleichen heran, da sonst häufig noch ein Wechsel von der Sensibilisierung zur Gewöhnung eintritt (48 Männer, 66 Frauen).

Es liegt nahe, zu untersuchen, ob eine hohe Anfangsdosis überwiegend eine Sensibilisierung zur Folge hat und umgekehrt niedrige Anfangsdosen eher zur Gewöhnung disponieren.

Männer: Alle S-Fälle weisen eine durchschnittliche Anfangsdosis von 109 Einheiten auf, alle G-Fälle weisen eine durchschnittliche Anfangsdosis von 97 Einheiten auf.

Frauen: Alle S-Fälle weisen eine durchschnittliche Anfangsdosis von 62 Einheiten auf, alle G-Fälle weisen eine durchschnittliche Anfangsdosis von 54 Einheiten auf.

Im Verlaufe der Kur gewöhnende Organismen haben also besonders niedrige Anfangsdosen. Dasselbe wird veranschaulicht durch folgende Zahlen: Alle Fälle mit einer Anfangsdosis bis zu 50 Einheiten gewöhnten zu 45%, alle Fälle mit einer Anfangsdosis über 50 Einheiten gewöhnten zu 25%.

Darin kommt das Resultat der Durchbrechung der psychischen oder rein organischen initialen Resistenz in der nachfolgenden Sensibilisierung zum Ausdruck.

Auch in der Phase II zeigt sich oft diese initiale Resistenz, nämlich dann, wenn man bei fortlaufender Sensibilisierung die Insulindosen zu stark senkt, so daß kein Koma eintritt. In den folgenden Tagen ist man meist gezwungen, über die letzte Schockdosis hinauszugehen. Es hat eine Adaptation eingesetzt, die Gegenregulation ist stärker geworden. Wahrscheinlich ist dieser Vorgang identisch mit demjenigen während kurzer Intervalle, in denen überhaupt jede Injektion sistiert ist (s. u.). Hier wie dort also eine Tendenz zur Gewöhnung. Nichts zeigt deutlicher die dauernde Umstellung des Organismus. Darüber hinaus scheint diese dem Beobachter nicht kontinuierlich, vielmehr ist man geneigt, in Analogie zu anderen Vorgängen (z. B. normale – *Cheyne-Stokes*sche Atmung) an prinzipiell sprunghafte Änderungen im organischen Geschehen zu glauben. In diesem Sinne möchten wir unsere anfängliche Aussage über die relative Kontinuität der Schocklinien einschränken. Es wird immer unmöglich sein, der Sensibilisierung mit seiner Dosierung sich genauestens anzupassen, sonst würde ein stufenweiser Wechsel der Reaktionslage vielleicht charakteristisch sich erweisen. Aber an der Stelle und zu dem Zeitpunkt, wo das Koma beginnt, findet eine in der initialen Resistenz verdeutlichte Schaltung statt zur Schockbereitschaft des Körpers, auch wenn klinisch diese Diskontinuität nicht sichtbar ist.

Ebenso ist man versucht zu fragen, inwieweit das absolute Gewicht und seine Veränderungen während der Kur die Insulin-Empfindlichkeitsschwankungen beeinflussen. Schwere Patienten sensibilisieren eher als sie adaptieren in Übereinstimmung mit dem Verhalten bei hohen Anfangsdosen. Es erschienen gelegentlich besonders große Dosen auch am nächsten Tage im Sinne einer Sensibilisierung nachzuwirken. Im übrigen ist nicht an eine direkte Beziehung zwischen Körpergewicht und Insulinwirkung zu denken. Ein entsprechender Zusammenhang kann, wie wir schon erwähnten, nur über eine gemeinsame Ursache, vor allem eine hormonale Grundlage vermutet werden. Auch bei besonders deutlichen Gewichtsschwankungen war keine momentane Parallelität mit der Toleranz festzustellen. Eine Körpergewichtszunahme während der Schockbehandlung ist auch vorwiegend exogen verursacht: das injizierte Insulin mästet zum Beispiel durch Erhöhung der Zellavidität und der Kohlehydrathunger des Gewebes wird durch vermehrte Kohlehydratzufuhr effektiv gedeckt. Dabei wird

vorübergehend auch in den meisten Fällen der Inselapparat stimuliert. Grundsätzlich kann man jedoch nur dort eine dauernde hormonale Umstellung erwarten, wo gleichzeitig eine günstige therapeutische Entwicklung einsetzt, der Patient ißt nicht nur mehr, sondern verwertet auch besser, so daß, mit oder ohne Insulinkur, bleibende Gewichtszunahmen bei Voll- und Sozialremissionen eintreten. Unsere von Insulin-Behandelten gewonnenen Zahlen lauten:

Gewichtszunahme in Kilogramm

	Ungebessert	Gebessert
Männer	4,1	5,6
Frauen	3,4	4,0
	Sozialremissionen	Vollremissionen
Männer	9,5	8,4
Frauen	5,0	4,7

Tatsächlich geht bei unseren Voll- und Sozialremittierten der Prozentsatz der Gewöhnungen etwas in die Höhe entsprechend der größeren Gewichtszunahme, wenn auch nur im Durchschnitt. Die Hebephrenen, auch hier wieder als Ausnahme, gewöhnten stärker trotz ungünstigem therapeutischem Ergebnis, nahmen aber auch über Mittel an Gewicht zu. Über die Bedeutung der Gewichtsveränderungen hinaus, darf man also Zusammenhänge der Insulin-Empfindlichkeitsschwankungen mit der günstigen oder ungünstigen Entwicklung der Psychose nur vermuten.

Prognostisch günstig scheinen eine größere Zahl von Empfindlichkeitsschwankungen während der Phase II zu sein, worauf *H. Müller* hingewiesen hat. (Dem Verhalten des Organismus nach dem ersten Schock, nach unseren Zahlen vorwiegend eine Sensibilisierung, messen wir dagegen keine prognostische Bedeutung bei.) Die Anzahl der Schocklinienwellen korrespondierte einigermaßen mit dem therapeutischen Effekt, doch nur bei nicht allzulanger Phase II-Dauer, welch letztere natürlich in erster Linie maßgebend ist.

Auch bei genauer Synchronisierung kann, was besonders wichtig ist, das Auf und Ab der Dosiskurve nicht auf die täglichen psychischen Schwankungen bezogen werden, so verlockend diese Möglichkeit erscheinen möge.

An Gewicht verloren haben 8% aller Männer, 14% aller Frauen, vorwiegend ungebesserte. Hier nahm die Sensibilisierung deutlich zu. Beispiel: Ein ungebesserter Katatoniker machte Schwierigkeiten mit der Nahrungsaufnahme, nahm während der Kur 5,8 kg ab, gleichzeitig mit diesem Substanzverlust sensibili-

sierte er besonders stark von 190 auf 28 Einheiten. Immer aber sind eine Vielzahl anderer Faktoren mitbeteiligt:

Die psychische Resistenz erhöht die Anfangsdosis und disponiert so zur Sensibilisierung, umgekehrt erniedrigt gesteigerte muskuläre Bewegung die anfängliche Schockmenge, so daß, wenn eine Beruhigung eintritt, die Toleranz ansteigen wird. Dagegen war die veränderte Empfindlichkeitslage während der Kur nicht in Abhängigkeit zu bringen mit dem Lebensalter.

In zweiten Kuren verhielten sich ¾ der Patienten gleich wie während der ersten in bezug auf Sensibilisierung und Gewöhnung. Im allgemeinen nahmen die Gewöhnungen in der zweiten Kur zu als Ausdruck einer Adaptation.

Schließlich sollen noch passagere Einflüsse auf die Toleranz erwähnt werden. Wenn sie geprüft werden müssen, dann nur unter der Voraussetzung, daß die Reaktion des Patienten gegenüber Insulin momentan stabilisiert ist und hinzu nun ein zusätzliches Moment tritt. Befindet sich nämlich der Organismus im Zuge einer Sensibilisierung oder Gewöhnungsphase, dann überwiegt diese Tendenz so stark, daß andere Einwirkungen, weil sekundärer Natur, in ihrem Resultat verfälscht werden.

Unbestritten ist der sensibilisierende Charakter der spontanen epileptischen Anfälle. Ausnahmslos konnte die Schockdosis nachher gesenkt werden, sofern vorstehende Voraussetzungen erfüllt waren. Ihre Wirkung dauert einige Tage, jedoch gewöhnen Patienten mit epileptischen Anfällen überhaupt in der ganzen Schockphase wesentlich seltener, so daß eine zeitlich weiterreichende Wirkung der Krampfanfälle in dieser Richtung wahrscheinlich ist.

Kurze Intervalle, wie zum Beispiel Sonntage, hatten in ⅔ aller Fälle eine Adaptation zufolge bei in genannter Weise ausgelesenem Material. Möglicherweise würde bei noch genauerer Minimaldosierung, wie sie allerdings praktisch dem therapeutischen Interesse entgegensteht, die Tendenz zur Gewöhnung verstärkt. Typisch sensibilisieren die einen Fälle vorwiegend, während andere immer wieder gewöhnen unter sonst gleichen äußeren Umständen. Darin wird man wiederum die individuelle Verhaltungsweise erblicken dürfen.

Während der Menses tritt meist Gewöhnung ein und der Kurvenverlauf scheint bei Amenorrhoe starrer (*H. Müller*) zu sein. Daß hierin charakteristische Veränderungen aufzeigbar sind, dürfte auf der Hand liegen. Die Beziehungen des Pankreas zum Ovar wurden in jüngster Zeit besonders hervorgehoben und Insulin sogar zur Behandlung gynäkologischer Leiden verwendet.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

In vorliegender Arbeit wurde versucht, Einflüsse auf die Insulintoleranz der Schizophrenen während der *Sakel*schen Behandlung festzustellen. Wie alle lebendigen Vorgänge ist die Empfindlichkeitsschwankung gegenüber dem Hormon der Bauchspeicheldrüse vielfach determiniert. Beweisend für die Wirksamkeit einzelner Faktoren sind besonders typisch liegende Fälle und deren Zusammenfassung in Statistiken. Es kann sich deshalb nur um eine Bearbeitung in diesem Sinne handeln und um allgemein gehaltene Schlußfolgerungen aus der Analyse einer großen Zahl. In jedem Falle sämtliche Ursachen und erst noch ihre Wertigkeit zu erfassen, dürfte auch der gründlichsten und vielseitigsten Untersuchung nicht annähernd möglich sein. Und dann erst müßte die Forderung nach einer Synthese dieser Vorgänge gestellt werden, nur so wäre der einzelne Fall abzuklären.

1. Die wichtigste Unbekannte unserer Rechnung ist die individuelle Insulintoleranz. Diese löst sich da auf, wo spezielle, somatische Erkrankungen sie typisieren.

2. Der Körperbau, das Gewicht und das Alter, ebenfalls im weitern Sinne individuell, aber von außen faßbar, lassen dagegen mit Wahrscheinlichkeit darauf schließen, wie hoch voraussichtlich der Insulinbedarf eines Patienten sein wird. Er ist proportional dem Gewicht und nimmt mit höherem Alter ab. Von den verschiedenen Körperbauformen variieren die Leptosomen am meisten in ihrer Toleranz, die Pykniker am wenigsten.

3. Ebenso verhalten sich die verschiedenen Untergruppen der Schizophrenen different gegenüber Insulin. Die Katatonen sind sensibler als die Paranoiden und die Hebephrenen zeigen eine besonders hohe Resistenz. Auch die Erkrankungsdauer scheint sich auszuwirken im Sinne einer Erniedrigung der Toleranz und eine gute therapeutische Beeinflußbarkeit fand sich in unserem Material häufiger bei relativ hoher Anfangsdosis.

4. Während der Einfluß der motorischen Erregung als Erniedrigung der Komadosen physiologisch erklärbar ist, bildet die Rolle der psychogenen Resistenz ein Beispiel psychophysischer Verbindung.

5. Als Bestätigung angeführter Faktoren ist die Wiederholung des Insulinexperimentes beim selben Menschen besonders wertvoll. Sie erforderte in zwei Drittel der Fälle höhere Anfangsdosen. Da wo letztere über 10 Einheiten von der ersten Kur differierten, waren Körpergewichtsschwankungen, Infekte und psychische Veränderungen wesentlich bestimmend.

6. Die Differenz der maximalen und minimalen Schockdosis erwies sich als proportional der Anfangsdosis. Damit werden Grenzen in der Reaktion eines Organismus gegenüber einem Hormon aufgezeigt. Sie wurden geringfügig verschoben durch Luminalgaben und große Gewichtsschwankungen.

7. Exogene und endogene, dauernde und temporäre Einflüsse verändern die Insulinempfindlichkeit während der Kur. Sensibilisierend sind: hohe Anfangsdosen, Gewichtsabnahmen, epileptische Anfälle und muskuläre Bewegung. Adaptierend sind: kurze und lange Intervalle, Menses und psychische Erregung.

8. Das Verhältnis der Sensibilisierung zur Adaptation war durchschnittlich 68% S : zu 32% G.

9. Das Auf und Ab der Dosiskurve steht in keinem direkten Zusammenhang mit den täglichen psychischen Schwankungen, doch sind zahlreiche Insulin-Empfindlichkeitsschwankungen während der Phase II prognostisch günstig zu bewerten.

Schrifttumverzeichnis

v. Braunmühl, Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenen. 1938, Springer, Berlin. — *K. Th. Dussik*, Zur Schizophreniebehandlung. Allg. Z. Psychiatr. 107, 96—109 (1938). — *W. Falta*, Die Zuckerkrankheit. 1936. — *H. Fuhry*, Über psychische Insulinresistenz. Nervenarzt. Oktober 1938. — *G. W. Kastein*, Insulinvergiftung. I. Klinische und pathophysiologische Beschreibung. Z. Neurol. 163, 322—341 (1938). — *O. Koller*, Zum heutigen Stand der Hormonforschung in der Gynäkologie. Schweiz. med. Wschr. Nr. 39, 1938. — *E. Küppers*, Die Insulinbehandlung der Schizophrenie. D. M. W. 1937. — *H. Müller*, Die Frage der Dosierung bei der Insulinbehandlung der Schizophrenie. Allg. Z. Psychiatr. Bd. 108, 1938. — *M. Müller*, Die Insulinbehandlung der Schizophrenie. Schweiz. Arch. Neur. 1937, 2. Bd. XXXIX. — *P. Plattner*, Veränderungen der Insulintoleranz und des Körpergewichtes im Verlaufe der Insulinschockbehandlung Schizophrener. Z. Neur. 166. Bd., 1. Heft. — *M. Sakel*, Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie. 1935. — *H. Salm*, Erfahrungen und Erfolge mit der Insulinbehandlung bei Schizophrenen. (*Petroff* und *Wuth* zitiert nach *Salm.*) Allg. Z. Psychiatr. 109. Bd., Heft 1—2. — *Wechsler*, Über das weiße Blutbild im Insulinschock. Psych.-neurol. Wschr. 39, 343—345 (1937). — *J. Wilder*, Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit. 1936.

CURRICULUM VITAE

Geboren am 30. April 1908 in Wald Kt. Zürich, besuchte ich dort die Primar- und Sekundarschule, um dann im Freien Gymnasium Zürich 1927 die Maturitätsprüfung zu bestehen. Längere Zeit arbeitete ich in der Textilindustrie. Von 1930—36 studierte ich in Genf, Berlin und Zürich Medizin und schloß meine Ausbildung mit dem eidgenössischen Staatsexamen ab. Es folgte ein Jahr Betätigung in innerer Medizin. Seit Frühjahr 1938 halte ich mich in der kantonalen Heil- und Pflegeanstalt Münsingen auf zur Aneignung psychiatrischer Kenntnisse.

Vorliegende Arbeit konnte ich auf Anregung meines Chefs Priv. Doz. Dr. M. Müller und mit seiner Unterstützung durchführen. Es sei ihm an dieser Stelle mein verbindlicher Dank ausgesprochen.